Münster.1933.N°5 Med Diss.

Aus Pharmakologischen Institut der Westf. Wilhelms-Universität Münster i. W.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. Freund.

Ueber den Einfluß von Cardiazol und Coramin auf die Methylenblauentfärbung.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster/Westf.

vorgelegt von

Hedwig Schotten
(Zahnärztin)
aus St. Hubert
Kreis Kempen/Rhein.

Gedruckt in der Dissertations-Druckerei Heinr. & J. Lechte, Emsdetten (Westf.)
1933

Dekan: Prof. Dr. von Szily
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann
Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547410_0120

Ueber den Einfluß von Cardiazol und Coramin auf die Methylenblauentfärbung.

Die Wirkung des Kampfers und des Hexetons auf die Dehydrierungsvorgänge ist von Thea Papenheim[1]) bearbeitet worden. Da sich dabei deutliche Unterschiede in den Stoffwechselwirkungen zwischen den beiden so nahe verwandten Stoffen zeigten, wurden die Untersuchungen auf andere Mittel ausgedehnt, die ein ähnliches Wirkungsbild haben wie der Kampfer, ohne ihm chemisch nahe verwandt zu sein. Die wichtigsten Mittel dieser Art sind das Cardiazol und das Coramin. Beide Verbindungen sind chemisch mit dem Kampfer und dem ihm isomeren Hexeton nicht verwandt. Cardiazol ist chemisch Pentamethylentetrazol, Coramin Pyridin — β Carbonsäure — Diaethylamid.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, mit der bekannten Thunberg'schen Mothylenblaumethode, einige Dehydrierungsvorgänge im überlebenden Gewebe zu untersuchen.

Versuchsserie I.

Bei der Untersuchung von Dehydrierungsvorgängen im Gewebe ist es zunächst von Interesse, zu prüfen, in welcher Weise die Dehydrierung der im Gewebe enthaltenen Nährstoffe, die dabei den durch die Dehydrasen aktivierten Wasserstoff abgeben, eine Beeinflussung erfährt.

In der Versuchsserie I kam deshalb frisches Gewebe ohne weiteren Zusatz von Nährstoffen als Versuchsmaterial zur Anwendung. Die Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengestellt. Die in den Kurven angegebenen Zahlen sind Mittelwerte aus allen Versuchsreihen.

Wie die Versuche zeigen, wirken die beiden Stoffe in ganz verschiedener Weise auf die Dehydrierungsreaktionen im Gewebe ein. Die Wirkungsrichtung ist dabei zumeist umgekehrt.

Cardiazol hemmt die Fermentreaktion, Coramin beschleunigt sie bei den stärksten von uns verwendeten Verdünnungen von 10^{-10} bis 10^{-8} und bei den schwächsten Verdünnungen von 10^{-4} und 10^{-3}. Mittlere Konzentrationen von 10^{-7} bis 10^{-5} von Coramin sind wirkungslos, bzw. führen zu einer geringen Hemmung der Methylenblauentfärbung. Die Coraminkurve hat also zwei Maxima der

[1]) Thea Papenheim: Inaugural-Dissertation Münster 1933.

Förderungswirkung, die sowohl bei der stärksten Verdünnung wie bei der stärksten Konzentration liegen.

Tabelle I (ohne Zusatz).
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Cardiazol			Coramin			
Kontrollversuch	30	31	41	73	58	61	57
0,25.10 —10	34	33	41	49	47	39	35
0,25.10 —9	36	32	44	49	48	39	33
0,25.10 —8	39	34	46	50	48	42	38
0,25.10 —7	39	33	46	50	60	74	63
0,25.10 —6	40	33	47	81	68	74	62
0,25.10 —5	—	33	46	79	48	70	50
0,25.10 —4	44	36	48	50	48	39	49
0,25.10 —3	44	39	51	34	37	29	32
0,25.10 —2	47	42	51				
Organ:	Muskel						
Versuchstier:	Meerschweinchen			Frosch			

Versuchsserie. II.

Die Ergebnisse der Dehydrierungsversuche mit frischem Gewebe ohne Zusatz von Brennstoffen sagen nichts darüber aus, ob der Abbau von sämtlichen im Gewebe enthaltenen Brennstoffen in der gleichen Weise beeinflußt wird. Die einzelnen Fermentsysteme können dabei in ganz verschiedener Richtung beeinflußt werden. Je nach dem Ueberwiegen der einen oder anderen Reaktion wird sich daraus eine Verzögerung oder Beschleunigung der Methylenblauentfärbung ergeben. Da die einzelnen Fermente nicht isoliert werden können, muß man auf andere Weise den Abbau bestimmter Verbindungen zur Untersuchung bringen. Das gelingt durch Zusatz von Nährstoffen. Infolge des vermehrten Angebotes werden diese Stoffe in stärkerem Umfang durch die vorhandenen Fermente für den Abbau herangezogen.

In der folgenden Versuchsserie wurde die Einwirkung von Cardiazol und Coramin auf die Dehydrierung der Milchsäure in der üblichen Weise durch Zusatz von Laktat geprüft. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle II zusammengefaßt.

Tabelle II (Laktat)
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Cardiazol			Coramin		
Kontrollversuch	31	21	25	37	39	45
$0{,}25.10^{-10}$	31	21	26	40	44	49
$0{,}25.10^{-9}$	30	21	25	43	45	48
$0{,}25.10^{-8}$	29	22	25	43	45	49
$0{,}25.10^{-7}$	29	20	24	50	47	49
$0{,}25.10^{-6}$	33	20	26	50	49	49
$0{,}25.10^{-5}$	31	20	24	53	49	50
$0{,}25.10^{-4}$	32	19	24	52	51	51
$0{,}25.10^{-3}$	31	19	24	53	52	50
$0{,}25.10^{-2}$	32	22	25			
Organ:	Muskel					
Versuchstier:	Frosch:					

Aus den Versuchen geht hervor, daß Cardiazol die Milchsäuredehydrase unbeeinflußt läßt, Coramin dagegen setzt die Wirksamkeit der Milchsäuredehydrase bereits bei der stärksten von uns verwandten Verdünnung von 10^{-10} herab und zwar mit ansteigender Konzentration immer mehr.

Die Versuche zeigen besonders anschaulich, daß Laktatzusatz den Abbau der übrigen im Gewebe vorhandenen Brennstoffe weitgehend zurückgedrängt hat; denn der Kurvenverlauf ist ein ganz anderer wie in Versuchsserie 1. Besonders deutlich tritt das für die Coraminwirkung in die Erscheinung. Coramin in großer und kleiner Gabengröße aktiviert die Dehydrierung der im Gewebe präformierten Brennstoffe sehr erheblich, hemmt aber den Abbau der Milchsäure, die der Menge nach im zerschnittenen Gewebe die übrigen Nährstoffe überragt.

Versuchsserie III.

In Versuchsserie III wurde der Abbau des Glykogens durch Skelettmuskelgewebe durch Zusatz von Glykogen untersucht. Wie aus Tabelle III hervorgeht, entspricht der Kurvenverlauf für das Coramin annähernd dem Kurvenverlauf

Tabelle III (Glykogen).
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Cardiazol			Coramin			
Kontrollversuch	23	27	32	58	13	18	21
$0{,}25.10^{-10}$	23	26	32	59	14	19	22
$0{,}25.10^{-9}$	23	25	32	61	14	18	21
$0{,}25.10^{-8}$	23	24	33	61	13	19	23
$0{,}25.10^{-7}$	24	25	32	62	15	20	25
$0{,}25.10^{-6}$	23	24	30	64	15	20	28
$0{,}25.10^{-5}$	22	23	30	65	16	20	29
$0{,}25.10^{-4}$	20	23	27	67	16	21	29
$0{,}25.10^{-3}$	19	23	27	68	17	22	29
$0{,}25.10^{-2}$	19	21	27				
Organ:	Muskel						
Versuchstier:	Frosch			Meerschweinchen			

bei Laktatzusatz. Genau entgegengesetzt verhalten sich die Kurven beim Cardiazol. Cardiazol beschleunigt den Abbau des Glykogens mit zunehmender Konzentration, Coramin hemmt ihn.

Versuchsserie IV.

Von besonderer Wichtigkeit ist das Verhalten der Herzmittel auf den Glukoseabbau im Herzmuskel, da die Glukose vom Herzmuskel am leichtesten von allen Kohlenhydraten verwertet wird. Das Wirkungsbild mit Glukose als Substrat entspricht ganz dem mit Glykogen als Wasserstoffdonator. Cardiazol beschleunigt auch hier die Methylenblauentfärbung sehr erheblich, Coramin dagegen setzt sie herab. Der Förderungseffekt auf den Glykogenabbau ist bereits bei den stärksten Verdünnungen von 10^{-9} stark ausgeprägt. Beim Glykogenabbau dagegen finden wir eine Förderung bei den höheren Konzentrationen von 10^{-4}.

Versuchsserie V.

Im Gegensatz zum Glukoseabbau durch Herzmuskelgewebe und die übrigen Organe ist für die Glukoseverwertung in Hirn-, Retina-, Lungen- und Tumorgewebe

Tabelle IV (Glukose + Herz).
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Cardiazol			Coramin		
Kontrollversuch —10	29	25	21	32	25	29
0,25.10 —9	27	24	18	32	25	29
0,25.10 —8	25	22	18	32	24	28
0,25.10 —7	25	22	18	33	27	30
0,25.10 —6	23	22	18	33	29	32
0,25.10 —5	23	21	17	33	29	33
0,25.10 —4	23	20	17	35	30	33
0,25.10 —3	20	17	15	35	32	34
0,25.10 —2	21	17	15	38	32	36
0,25.10	20	16	14			
Organ:	Herzmuskel					
Versuchstier:	Kaninchen.					

Tabelle V (Glukose + Hirn).
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Cardiazol			Coramin		
Kontrollversuch —10	27	24	23	23	13	19
0,25.10 —9	27	24	23	23	13	19
0,25.10 —8	28	25	24	23	10	18
0,25.10 —7	28	26	24	21	12	18
0,25.10 —6	30	25	25	22	13	18
0,25.10 —5	30	25	25	22	13	20
0,25.10 —4	30	28	27	22	13	21
0,25.10 —3	31	29	28	23	13	19
0,25.10 —2	34	30	29	22	14	20
0,25.10	34	33	30			
Organ:	Hirn					
Versuchstier:	Schwein		Meerschweinchen	Schwein		Meerschweinchen

die Phosphorsäure nicht obligat. Es entstehen bei der Hirnglykolyse intermediär keine Hexosephosphorsäureester.

Wie aus den Versuchsergebnissen (Tabelle V) hervorgeht, ist die Hirnglykolyse im Gegensatz zur Herzglykolyse durch die beiden Gifte ganz anders beeinflußbar, welches einen weiteren Beweis für die Verschiedenartigkeit der beim Glykoseabbau durchlaufenen fermentativen Vorgänge darstellt. In besonders schöner Weise zeigt sich das bei der Cardiazolwirkung.

Cardiazol regt den Glukoseabbau im Herzmuskelgewebe mit zunehmender Konzentration sehr stark an, führt dagegen im Hirngewebe zu einer zunehmenden Hemmung. Coramin wiederum setzt den Glukoseabbau im Herzmuskelgewebe herab, nicht dagegen im Hirngewebe. Bei den schwächeren Verdünnungsgraden ist sogar ein beschleunigter Glukoseabbau nachweisbar.

Versuchsserie VI.

In den folgenden Versuchsserien wurden einige Dehydrierungsvorgänge im ausgewaschenen Skelettmuskelgewebe untersucht. Es können nur solche Stoffe verwendet werden, deren Dehydrasen nicht wasserlöslich sind.

Tabelle VI (Bernsteinsäure).

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Cardiazol			Coramin		
Kontrollversuch	42	40	44	58	48	42
—10						
0,25.10	43	43	46	58	48	42
—9						
0,25.10	43	43	47	58	51	42
—8						
0,25.10	44	43	46	58	52	41
—7						
0,25.10	44	45	46	59	52	42
—6						
0,25.10	46	48	48	59	52	43
—5						
0,25.10	42	40	45	60	52	43
—4						
0,25.10	41	39	45	60	53	44
—3						
0,25.10	39	38	43	62	53	45
—2						
0,25.10	39	38	43			
Organ:	Muskel					
Versuchstier:	Kaninchen					

In den folgenden Versuchen wurde die Bernsteinsäuredehydrierung durch die beiden Herzmittel geprüft. Wie aus den Ergebnissen der Tabelle VI ersichtlich ist, ist der Einfluß von Cardiazol und Coramin auf die Bernsteinsäuredehydrase nur gering.

Versuchsserie VII.

Die Dehydrierung der Glyzerinphosphorsäure (Tabelle VII) zeigt einige Besonderheiten. Hier liegt das Optimum der Hemmungswirkung beim Cardiazol im Gegensatz zu allen übrigen fermentativen Vorgängen bei dem starken Verdünnungsgrad von 10^{-0}. Mittlere Gaben hemmen in geringem Maße, während höhere Gaben die Methylenblauentfärbung sehr stark herabsetzen. Coramin dagegen fördert die Dehydrierung von Glyzerinphosphat, wenn auch nur in geringem Umfang.

Tabelle VII (Glyzerinphosphorsäure).
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Cardiazol			Coramin		
Kontrollversuch	18	20	22	28	24	23
$0{,}25.10^{-10}$	20	24	25	27	23	23
$0{,}25.10^{-9}$	26	36	33	27	26	22
$0{,}25.10^{-8}$	20	30	25	26	26	23
$0{,}25.10^{-7}$	22	30	21	26	23	22
$0{,}25.10^{-6}$	22	30	22	25	23	21
$0{,}25.10^{-5}$	22	30	22	25	22	21
$0{,}25.10^{-4}$	24	33	25	25	22	20
$0{,}25.10^{-3}$	24	33	32	27	24	22
$0{,}25.10^{-2}$	25	33	32			
Organ:	Muskel					
Versuchstier:	Kaninchen					

Versuchsserie VIII.

Bei allen bisher besprochenen Dehydrierungsvorgängen verhielten sich die beiden Verbindungen Cardiazol und Coramin in ihrer Wirkung verschieden.

Tabelle VIII (Hexosediphosphorsäure).
Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentration	Cardiazol			Coramin			
Kontrollversuch	22	27	18	23	23	21	17
0,25.10^{-10}	22	28	18	22	22	19	17
0,25.10^{-9}	16	25	14	22	22	18	17
0,25.10^{-8}	16	24	14	21	22	18	17
0,25.10^{-7}	17	25	15	21	20	18	17
0,25.10^{-6}	22	25	16	15	13	12	12
0,25.10^{-5}	24	25	17	17	14	13	12
0,25.10^{-4}	24	27	19	19	15	16	12
0,25.10^{-3}	24	27	19	19	14	18	14
0,25.10^{-2}	25	29	19				
Organ:	Muskel						
Versuchstier:	Kaninchen						

Eine Ausnahme macht der Abbau von Hexosediphosphat. Wohl bestehen hier Unterschiede, indem das Optimum der Wirkung für die beiden Stoffe bei verschiedenen Konzentrationen liegt. Im Prinzip ist aber der Kurvenverlauf der gleiche. Mit ansteigender Konzentration kommt es zu einer Verbesserung des Abbaues von Hexosediphosphat. Das Optimum der Wirkung liegt bei Cardiazol bei 10^{-8}, bei Coramin bei 10^{-6}. Von diesem Optimum ab geht die Förderungswirkung zurück. Sie ist aber beim Coramin selbst bei der höchsten Konzentration von 10^{-3} noch vorhanden, beim Cardiazol dagegen bei 10^{-5} verschwunden.

Zusammenfassung.

Die untersuchten Verbindungen mit kampferähnlicher Wirkung, Cardiazol und Coramin, sind beide stark stoffwechselwirksam. Die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe werden durch diese beiden Stoffe zumeist in entgegengesetzter Richtung beeinflußt. Cardiazol beschleunigt, Coramin hemmt die Dehydrierung dieser Verbindungen. Vor allem gilt das für den Abbau der Milchsäure, der Glukose und des Glykogens. Alle Einzelheiten sind aus der Uebersichtstabelle zu entnehmen, in der zum Vergleich auch die Stoffwechselwirkung von Kampfer und Hexeton angeführt ist.

Uebersichtstabelle

Fermentsysteme	Cardiazol			Coramin			Kampfer			Hexeton		
	Konzentration:											
	tief	mittel	hoch	tief	mittel	hoch	tief	mittel	hoch	tief	mittel	hoch
1. Summe aller Gewebsfermente	—	— —	— — —	+ +	—	+ +	ø	—	— —	—	— —	ø
2. Milchsäure	ø	ø	ø	—	— —	— —	—	— —	— — —	—	— —	ø
3. Glykogen	ø	ø	+	ø	—	— —	ø	+	—	ø	—	ø
4. Glukose (Herz)	+	+ +	+ +	ø	—	— —	— — —	ø	— —	—	— —	— — —
5. Glukose (Hirn)	ø	ø	— —	+	ø	ø	ø	ø	—	ø	—	ø
6. Bernsteinsäure	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø
7. Glyzerinphosphorsäure	— — —	—	— —	ø	ø	ø	—	ø	+	— —	ø	— —
8. Hexosediphosphorsäure	+	ø	—	ø	+ +	+	ø	—	— —	ø	+	+ +

ø = keine Einwirkung; — = leichte Hemmung; — — = starke Hemmung; — — — — = stärkste Hemmung; + = leichte Förderung; + + = starke Förderung.

Zum Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Freund und Herrn Privatdozent Dr. Haarmann für die Ueberlassung des Themas, sowie für manche Anregungen bei der Anfertigung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 23. Dezember 1908 wurde ich zu St. Hubert, Kreis Kempen/Rhein, geboren. Ich besuchte 4 Jahre die Volksschule zu St. Hubert und anschließend das Lyzeum zu Kempen/Rhein. Ostern 1926 ging ich auf die Städtische Realgymnasiale Studienanstalt zu Krefeld, wo ich am 2. März 1929 die Reifeprüfung ablegte. Ich studierte Zahnheilkunde in Bonn und bestand dort im August 1930 die zahnärztliche Vorprüfung. Darauf studierte ich an den Universitäten Freiburg, Rostock und Münster. Am 10. Dezember 1932 bestand ich das zahnärztliche Staatsexamen zu Münster/Westf.